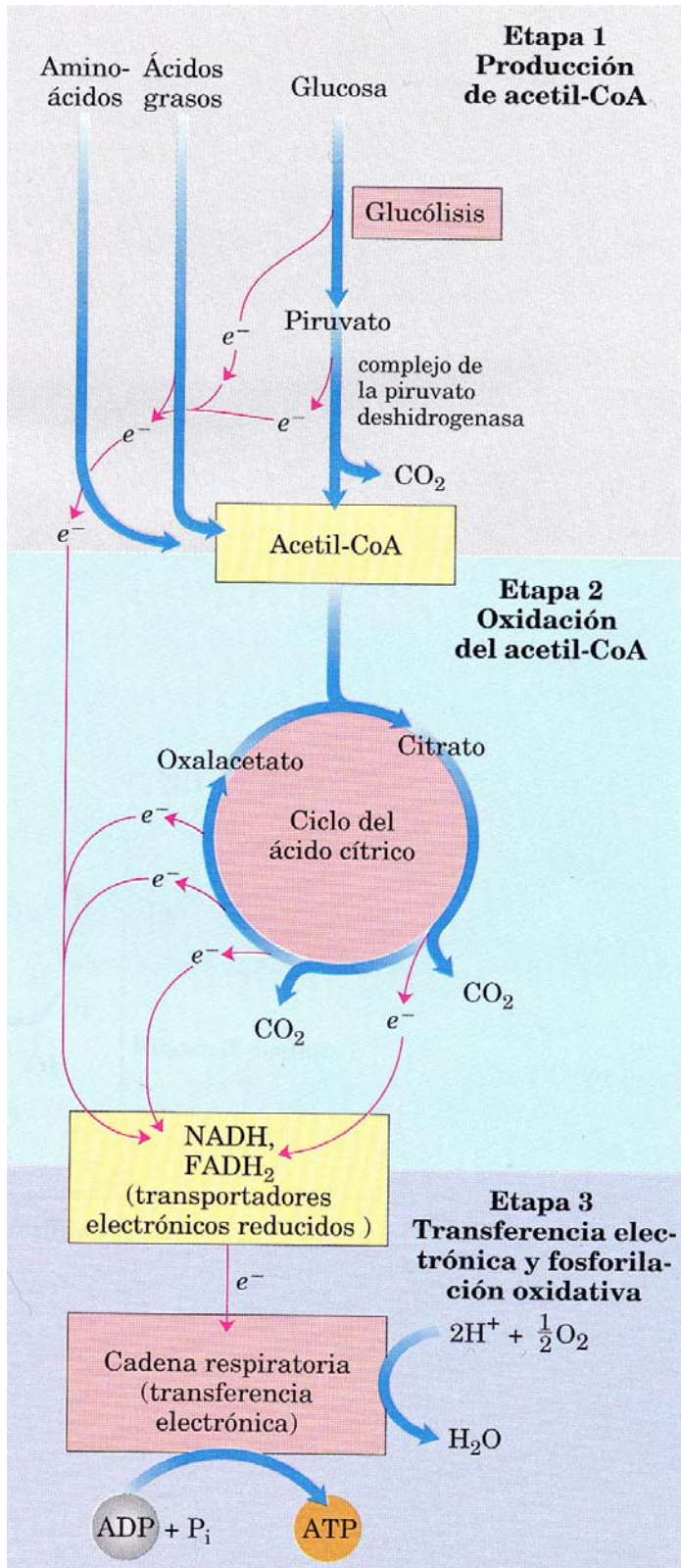


OXIDACIÓN DEL PIRUVATO Y CICLO DE KREBS (o ciclo del ácido cítrico, o ciclo de los ácidos tricarbóxicos)

- Estos procesos oxidan completamente el piruvato hasta CO_2 , es decir completan la oxidación total de la glucosa (además de ácidos grasos y algunos aminoácidos, que entran como AcetilCoA).
- La oxidación completa del piruvato y la transferencia de los electrones al oxígeno se realiza en la mitocondria:

Oxidación del piruvato y ciclo de Krebs en la matriz mitocondrial

Transporte de electrones y fosforilación oxidativa en la membrana interna.



Catabolismo de proteínas, grasas y glúcidos en las tres etapas de la respiración celular.

Etapa 1. Oxidación de los ácidos grasos, glucosa y algunos aminoácidos producen acetil-CoA.

Etapa 2. La oxidación de los grupos acetilo en el ciclo del ácido cítrico produce en cuatro pasos en las que los electrones son sustraídos.

Etapa 3. Los electrones transportados por NADH y FADH_2 llegan a una cadena de transportadores electrónicos mitocondriales (o bien transportadores unidos a la membrana plasmática, en el caso de las bacterias) –la cadena respiratoria– reduciendo finalmente el O_2 a H_2O . este flujo electrónico es el que dirige la producción de ATP.

OXIDACIÓN DEL PIRUVATO

- La oxidación del piruvato es sólo una de las fuentes posibles de Acetil-CoA.
- La reacción, aparentemente sencilla,



es catalizada por un sistema multienzimático, el complejo piruvato deshidrogenasa, compuesto de tres enzimas diferentes:

Piruvato deshidrogenasa (E1)

24 cadenas polipeptídicas, contiene TPP (pirofosfato de tiamina, vitamina B1, interviene en reacciones de descarboxilación).

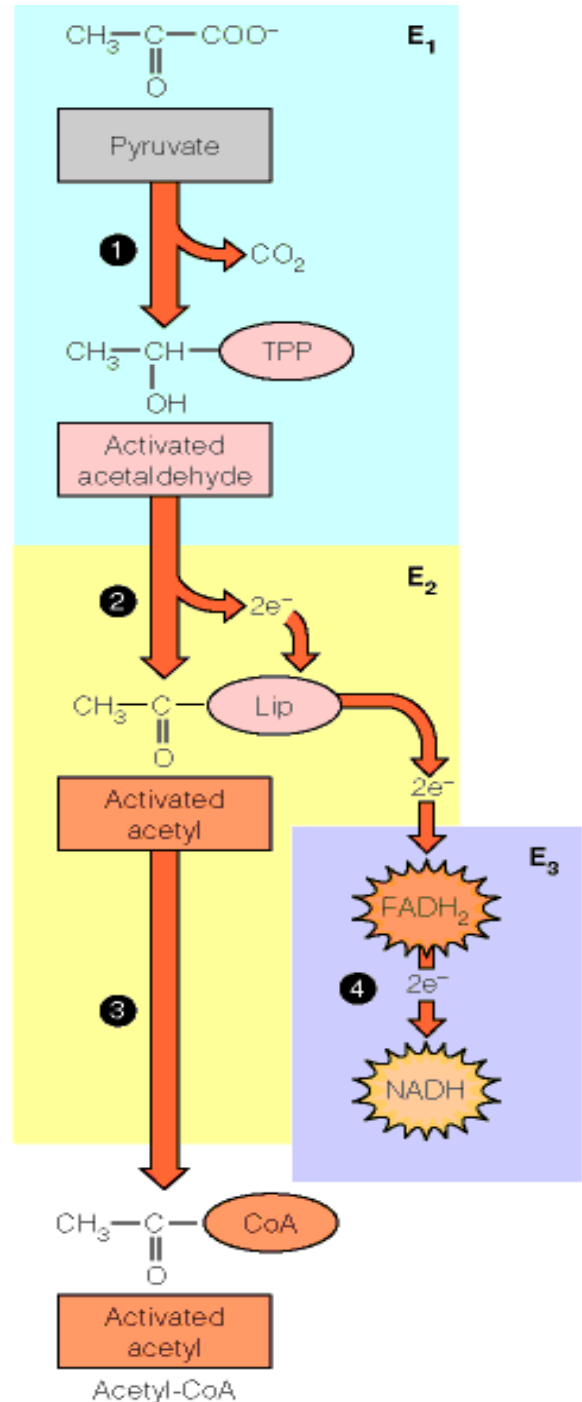
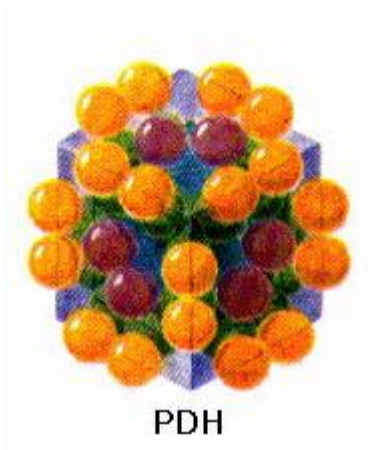
Dihidrolipoamida transacetilasa (E2)

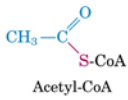
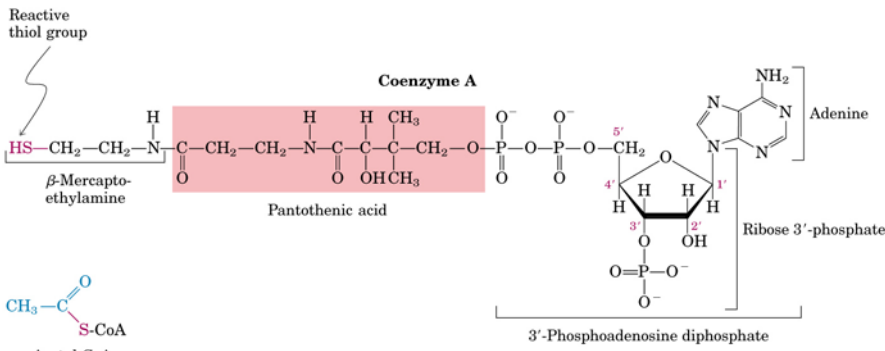
24 cadenas polipeptídicas, contiene 2 moléculas de ácido lipoico (interviene en la transferencia de grupos acilo) unidas covalentemente mediante un enlace amida (lipoamida).

Dihidrolipoamida deshidrogenasa (E3)

12 cadenas polipeptídicas, contiene FAD (Flavin adenin dinucleótido).

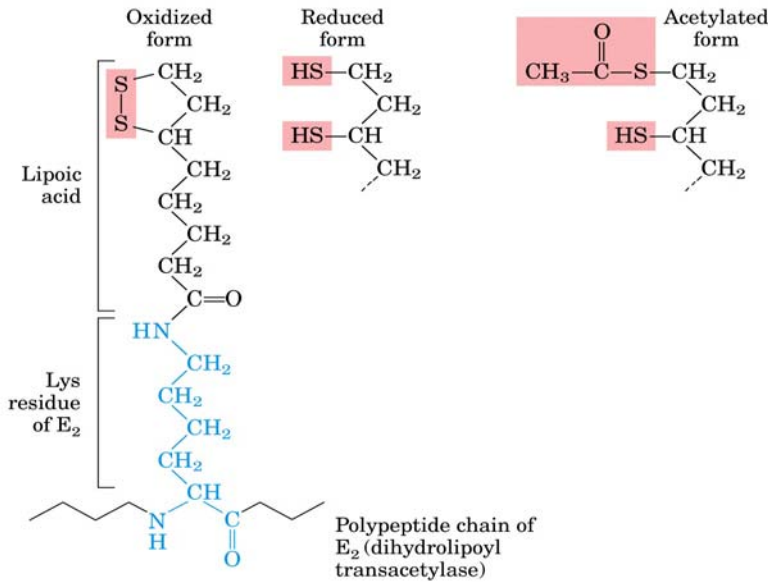
En eucariotas además contiene pequeñas cantidades de una quinasa y de una fosfatasa que fosforilan/defosforilan 3 Ser de E1.



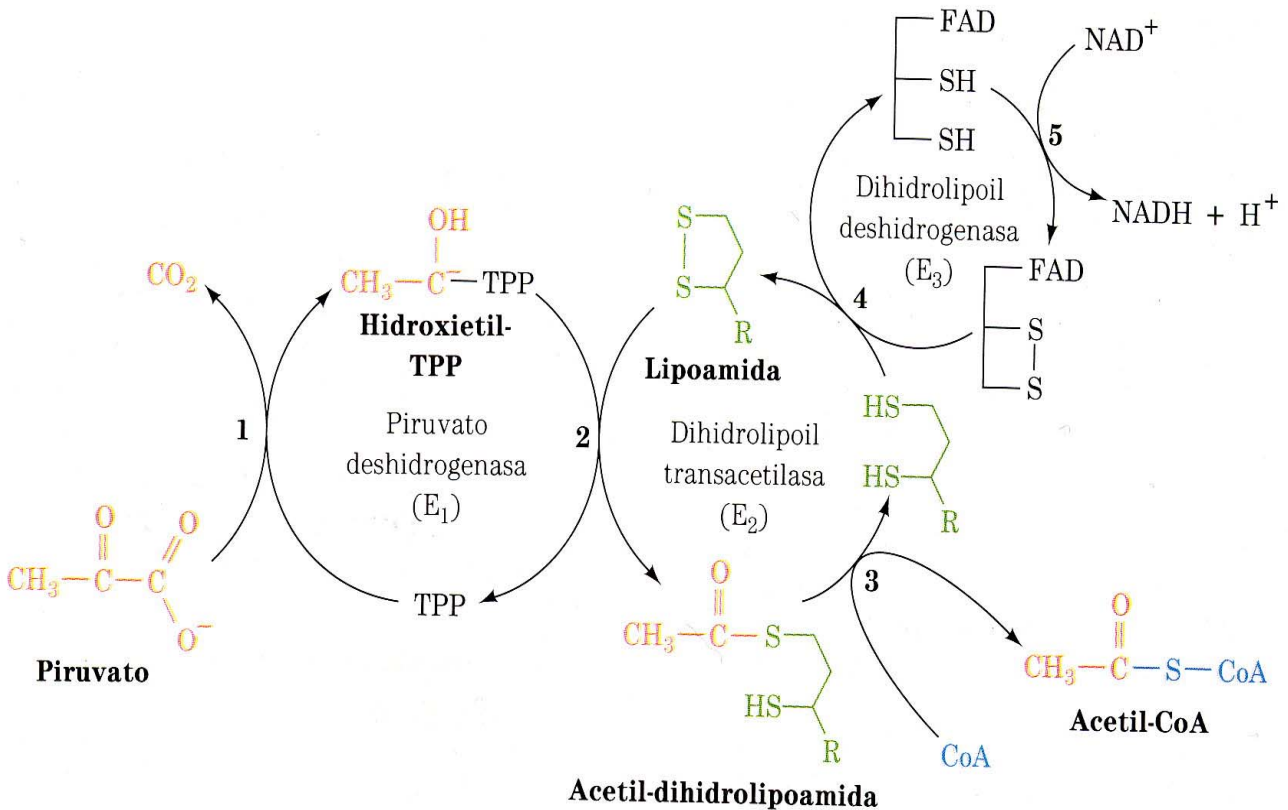


Coenzima A (CoA) Un grupo hidroxilo del ácido pantoténico se une a una porción de ADP a través de un enlace éster fosfato, y su grupo carboxilo a β -mercaptoetilamina por un enlace amida. El grupo hidroxilo en la posición 3' de la porción ADP presenta un grupo fosforilo del cual carece el propio ADP. El grupo -SH de la porción mercaptoetilamina forma un tioéster con el acetato en el acetil-coenzima A (acetyl-CoA)

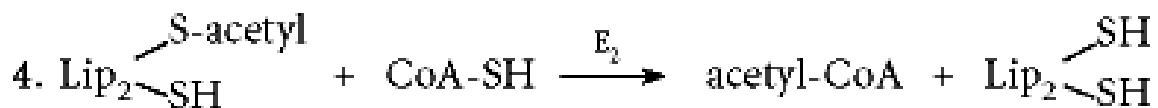
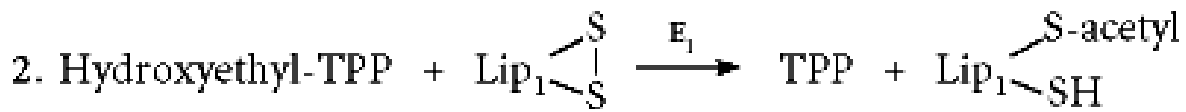
Acido lipoico (lipoato) unido a la cadena lateral de un residuo de lisina mediante un enlace amida. La porción lipoil-lisilo es el grupo prostético de la dihidrolipoil transferasa (E_2). El grupo lipoilo puede hallarse oxidado (disulfuro) o bien reducido (ditiol) y actúa como un transportador de hidrógeno y de grupos acetilo (u otros grupos acilo)



Reacciones en la piruvato deshidrogenasa



Reacciones en la piruvato deshidrogenasa:



1) Reacción del piruvato con el TPP, que conlleva la descarboxilación (salida del grupo carboxilo) y deja el resto de la molécula unido al TPP (radical acetilo: $-\text{CO}-\text{CH}_3$), ahora reducido a hidroxietilo ($-\text{CHOH}-\text{CH}_3$).

2a) El grupo hidroxietilo es transferido a una de las dos moléculas de ácido lipoico de E2. Ocurren simultáneamente la oxidación de hidroxietilo a acetilo y la reducción del S-S de la lipoamida a: $-\text{SH} + -\text{S}-\text{acetilo}$.

2b) Transferencia del grupo acilo a la otra molécula de ac. lipoico. Dos brazos flexibles de lipoamida permiten cubrir la distancia entre los lugares de unión del TPP y el CoA-SH.

3) Transferencia al CoA-SH y liberación de uno de los productos: acetilCoA. Quedando el ac. lipoico reducido.

4) Transferencia de los electrones extra al FAD de E3.

5) Oxidación del FADH_2 con NAD^+ .

Regulación de la piruvato deshidrogenasa

- El complejo piruvato deshidrogenasa (PDC) se inhibe por acetil-CoA y NADH: una alta concentración de dos de los productos de la reacción, acetil-CoA y NADH (producto principal de la vía completa, además de producto de la reacción) impiden que la enzima siga funcionando.
- PDC también se regula mediante fosforilación/defosforilación (en eucariotas) de 3 Ser de la piruvato deshidrogenasa (E1) (la forma fosforilada es inactiva), que llevan a cabo la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK) y la piruvato deshidrogenasa fosfatasa (PDP). PDK y PDP forman parte de complejo piruvato deshidrogenasa y a su vez se regulan por:
 - PDK es inhibida por piruvato: Lo que impide la acumulación de piruvato puesto que inhibe la fosforilación de PDC y por tanto su inactivación.
 - PDK es regulada por la relación acetil-CoA / CoA: Cuando hay un alto nivel de Acetil-CoA, por ejemplo procedente de la β -oxidación, la enzima no es necesaria, de manera que el acetil-CoA promueve la fosforilación e inactivación de PDC.
 - PDK es regulada por la relación NADH / NAD⁺: El ciclo de Krebs no tiene por que ser alimentado cuando la concentración de su principal producto, NADH, es alta. Así que el NADH promueve la fosforilación e inactivación de PDC.
 - PDP es inhibida por NADH: Una alta concentración de NADH promueve que PDC se mantenga fosforilada (inactiva) y que no entre más acetil-CoA en el ciclo.

